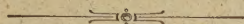


Des divers Modes d'Administration de la Quinine

dans le Traitement du Paludisme



THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 2 Mars 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Louis JANSON

Né le 8 Février 1891, à Montluçon (Allier)



LYON

—
Imprimerie du SUD-EST

JEAN DEPRELLE, ÉDITEUR
3, Avenue de la Bibliothèque, 3

—
1921

Des divers Modes d'Administration de la Quinine

dans le Traitement du Paludisme

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 2 Mars 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Louis JANSON

Né le 8 Février 1891, à Montluçon (Allier)



LYON

—
Imprimerie du SUD-EST

JEAN DEPRELLE, ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

—
1921

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. J. LÉPINE DOYEN
ROQUE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT, POLLOSSON (M).

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique.....	FABRE
Clinique des maladies des enfants.....	ROLLET
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LEPINE (J.)
Clinique des des maladies des voies urinaires.....	WEILL
Clinique chirurgicale des maladies des enfants.....	POLLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	LANNOIS
Chimie biologique	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	NOVE-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique.....	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Anatomie générale et Histologie.....	MOREAU
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	LATAPJET
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	POLICART
Anatomie pathologique	DOYON
Médecine opératoire	COLET
Médecine expérimentale et comparée.....	MOURIQUAND
Médecine légale	PAVIOT
Hygiène	VILLARD
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacologie	ETIENNE MARTIN
	COURMONT (P)
	PIC
	FLORENCE A.

PROFESSEURS ADJOINTS

Pathologie externe	VALLAS
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN
Chimie minérale	BARRAL
Accouchements	COMMANDEUR
Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Botanique	BRETIN
Embryologie	HOVELACQUE
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	GARIN	DUROUX	CORDIER
BRETIN	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
LERICHE	FROMENT	TRILLAT	FAVRE
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT	MURARD
TAVERNIER	PIERY	FLORENCE G.	BONNET
CADE	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé des fonctions

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ARLOING, Président ; GARIN, Assesseur
MM. CADE et PIERY, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE
LE LIEUTENANT COLONEL JANSON
MORT POUR LA FRANCE, LE 7 SEPTEMBRE 1915

A MA GRAND'MÈRE

A MA MÈRE

De tout mon cœur je lui offre ce
modeste travail, bien petit témoi-
gnage de ma très grande affection.

A MON GRAND-PÈRE

A MON FRÈRE

A LA MÉMOIRE DE MES CAMARADES
MORTS POUR LA FRANCE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ARLOING
PROFESSEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE
A LA FACULTÉ DE LYON

Nous le remercions du très grand
honneur qu'il nous a fait en acceptant
la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-MAJOR DE 1^{re} CLASSE
FOURCADE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Il nous a inspiré le sujet de cette
thèse. Nous le prions d'accepter nos
remerciements pour la bienveillance
qu'il nous a toujours témoignée et les
conseils qu'il nous a donnés.

A MES MAÎTRES DES FACULTÉS DE MÉDECINE
DE PARIS ET DE LYON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

L'intérêt qui s'attache d'une façon générale au paludisme, et en particulier à son traitement, s'est beaucoup accru pendant la guerre, parce que notre armée de Salonique a été fort exposée à cette maladie, et lui a payé un lourd tribut qui s'est jugé non seulement par de nombreuses évacuations, mais aussi par une mortalité élevée des effectifs engagés en Orient.

Maintenant encore, malgré la paix, nos troupes d'occupation de Syrie et du Maroc sont soumises à des contaminations régulières dans des pays insalubres, et subissent des pertes continuelles par le fait du paludisme qui reste ainsi toujours une question d'actualité.

Nous possédons contre cette maladie la quinine qui se présente malgré tout comme une arme efficace qu'aucun autre médicament n'a pu jusqu'alors remplacer complètement. Mais son mode d'administration fait toujours l'objet de discussions médicales et n'a pas encore entraîné l'unanimité des opinions au point de permettre l'établissement d'une doctrine absolument unique.

On pourrait beaucoup écrire sur la façon d'utiliser la quinine ou d'autres succédanés. Les méthodes les plus variées ont été préconisées avec des vicissitudes diverses. Certaines peuvent à juste titre revendiquer à leur actif

une expérience d'une longue suite de succès ; mais, le goût de la nouveauté qu'il ne faut pas décourager, mal servi par des observations à apparence scientifique a parfois conduit à des innovations sans aucun avantage.

Nous n'avons pas l'intention de faire ici une revue générale du traitement du paludisme. Notre ambition est plus modeste. Appelé par notre carrière à jouer un petit rôle dans la lutte contre le paludisme, il nous a paru intéressant d'exposer les principales méthodes d'administration de la quinine qui semblent se partager actuellement la faveur des médecins, d'en préciser les avantages et les inconvénients, pour indiquer celle à laquelle nous nous rallions volontiers, en raison de sa simplicité et de la régularité de ses résultats.

Monsieur le Médecin-Major Fourcade, répétiteur à l'Ecole du service de santé militaire a bien voulu nous suggérer l'idée de ce travail. Il a dirigé à Salonique pendant deux ans l'hôpital temporaire n° 11 où il a pu sur plus de dix mille paludéens se convaincre de l'efficacité du traitement quinique. Il nous a guidé de ses conseils et nous a fait profiter de sa grande compétence, qu'il reçoive ici l'hommage de notre profonde gratitude.

Nous remercions également Monsieur le professeur agrégé Garin pour l'obligeance avec laquelle il nous a communiqué des renseignements intéressants.

HISTORIQUE

La quinine a une action tellement efficace contre les manifestations fébriles du paludisme qu'on peut la regarder comme spécifique de cette affection parasitaire ; avant sa découverte par Pelletier et Caventou en 1820, les propriétés fébrifuges du quinquina étaient connues dès la première moitié du xvii^e siècle.

D'après Joseph de Jussieu qui fut envoyé en Amérique en 1735 pour étudier l'histoire naturelle du pays, ce seraient les Indiens du village Malactos, situé à quelques lieues au sud de Loxa, qui les auraient découvertes.

On dit également que le quinquina a été introduit en Europe en 1640 par la femme du vice-roi du Pérou, la comtesse d'El-Cinchon ; aussi le nouveau remède prit-il le nom de poudre de la Comtesse. Plus tard, en 1670, les Jésuites de Lima en ayant envoyé à Rome au cardinal Lugo, on l'appela poudre des jésuites, et poudre cardinale.

Malgré une vive opposition de Guy Patin, Ramazzini, Baglivi, etc., qui essayèrent de le discréditer, l'usage du quinquina ne tarda pas à se répandre : Sydenham étudia avec soin ce médicament et en obtint des succès remarquables ; mais son emploi devint surtout général quand Louis XIV qui avait été guéri d'une fièvre intermittente par Talbot à l'aide d'une teinture vineuse de quinquina, en 1679, eut acheté le secret du remède, et eût donné l'ordre qu'il fut divulgué en 1682.

On employa couramment la poudre de quinquina jusqu'en 1820, époque célèbre dans l'histoire pharmacologique, car elle est marquée par l'isolement des alcaloïdes actifs de la poudre de quinquina par Pelletier et Cavenrou. Depuis cette époque les sels de quinine ont à peu près complètement remplacé la poudre de quinquina dans la traitement du paludisme et des affections pyretiques, la poudre n'étant plus guère ordonnée que dans un but apéritif ou astringent, en particulier sous forme de macération dans du vin. Fonssagrives et Pouchet estiment que ce quasi-abandon des préparations de quinquina constitue une véritable injustice thérapeutique.

Les sels de quinine

La quinine répond à la formule $C_{20}H_{24}N_2O_2$. Elle est fort peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans d'éther, sa saveur est extrêmement amère. C'est une base biacide, c'est-à-dire qu'elle forme avec les acides deux sortes de sels, les sels neutres, et les sels basiques. Les premiers sont très solubles dans l'eau, les seconds au contraire sont peu solubles.

Enumérons rapidement les plus employés des sels de quinine.

Le sulfate basique de quinine très peu soluble dans l'eau, 570 parties à 15°, 30 à l'ébullition, soluble dans 60 parties d'alcool absolu. Il contient 72,81 de quinine pour cent.

Le sulfate neutre de quinine, bisulfate, soluble dans 10,9 parties d'eau à 15° et 32 d'alcool. Il renferme 59,13/100 de quinine.

Le chlorhydrate basique de quinine, soluble dans 25 parties d'eau à 15°, 3 d'alcool à 90°. Il contient 81,71/00 de quinine.

Le chlorhydrate neutre de quinine ou bichlorhydrate de quinine soluble dans 0,67 partie d'eau à 15° très soluble dans l'alcool. Il contient 73,30/00 de quinine.

Le bromhydrate basique de quinine, soluble dans 44,5 parties d'eau 15°. Il contient 76,60/00 de quinine.

Le bromhydrate neutre, soluble dans 6,55 parties d'eau à 15°, très soluble dans l'alcool. Il contient 60/00 de quinine.

Le valérianate basique de quinine, soluble dans 38,7 parties d'eau à 16°. Il contient 76,05/00 de quinine.

Le glycérophosphate basique de quinine contient 71,21 pour cent de quinine, il est soluble dans 300 parties d'eau froide, il doit être réservé pour la voie buccale ou la voie rectale.

L'Euquinine ou éthylcarbonate de quinine, ou éther éthylcarbonique de la quinine possède sur les composés précédents l'avantage d'être moins amère.

Le Phytinate de quinine très soluble dans l'eau contient 57/00 de quinine et 47/00 d'acide phytinique ; il permet d'administrer en même temps que la quinine un médicament reconstituant important, il ne doit pas être employé en injections sous-cutanées.

L'Aristochine ou aristoquine, éther carbonique neutre de la quinine, insipide, insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le suc gastrique acide. Sa richesse en quinine est de 96,1 pour cent.

La Saloquinine est l'éther quinique de l'acide salicylique, insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'al-

cool, à peu près insipide. Elle contient 10/00 de quinine et 50 0/0 d'acide salicylique.

La forme chimique à adopter variera évidemment avec la voie d'absorption choisie. Le chlorhydrate basique de quinine, par sa richesse en quinine, sa stabilité, et son degré de solubilité paraît devoir de toute façon mériter la préférence, c'est ce sel que nous aurons toujours en vue dans cette étude quand nous parlerons de la quinine.

Action de la quinine sur l'hématozoaire

L'action de la quinine sur l'hématozoaire ne peut être contestée. La destruction *in vitro* des hématozoaires sous l'influence de la quinine (Laveran), la disparition des hématozoaires dans le sang des paludéens soumis au traitement quinique ne laissent aucun doute à cet égard. Mais les différentes formes du parasite ne sont pas également sensibles à l'action du médicament : alors en effet que les schizontes et les rosaces sont rapidement détruits par la quinine, les gamètes du *Plasmodium vivax* (tierce) et du *Plasmodium malarie* (quarte) y sont moins sensibles, et il semble que les croissants (gamètes du *Plasmodium falcifarum*) y soient complètement insensibles. Au moins d'après les données classiques.

La quinine agit encore sur l'hématozoaire à une dilution très faible, jusqu'à 1/3000. Il est en général facile par des examens faits en séries sur un malade soumis à la quinine de suivre la marche de cette action dans le sang circulant. Une ou deux heures après l'administration du médicament les parasites diminuent de nombre, leurs formes s'altèrent, l'hématozoaire se fragmente ou

s'arrondit en boule au centre de l'hématic, et son protoplasma devient trouble.

C'est surtout sur les formés jeunes que la quinine agit le mieux : les schizontes disparaissent les premiers, puis c'est le tour des amibes, et enfin des gamètes qui résistent plus longtemps et disparaissent en dernier lieu.

Donc malgré tout la quinine agit efficacement sur l'hématozoaire, mais inégalement suivant les stades de son évolution.

Absorption et élimination de la quinine

La quinine n'est pas absorbée par la peau intacte, elle l'est facilement par les muqueuses, les plaies, le tissu cellulaire sous-cutané.

Les préparations les plus solubles sont aussi les plus rapidement absorbées.

Dans l'estomac la quinine se solubilise préalablement par les acides du suc gastrique, les sels basiques deviennent plus solubles sous l'influence de ces acides et par suite plus absorbables. L'absorption la plus importante se fait dans l'estomac, car dans l'intestin l'acalinité habituelle du milieu lui apporte un obstacle qui acquiert de l'importance quand certaines nécessités obligent à administrer la quinine en lavement.

Cependant peu à peu toute la quinine ingérée est absorbée, on en retrouve très peu ou pas du tout dans les fèces (Kerner).

Dans le sang, les sels de quinine restent en dissolution malgré la réaction alcaline du milieu ; parce que en réalité la constitution du milieu est acide, et parce que

l'acide carbonique intervient pour favoriser la dissolution.

La quinine se localise dans le foie, dans la cellule nerveuse et fort peu dans la rate, on ne saurait dire exactement sous quelle forme.

L'élimination de la quinine commence assez rapidement, on en peut déceler la présence dans l'urine après un temps qui varie de trente minutes à deux heures après l'ingestion, elle pourrait même commencer dix minutes après l'ingestion suivant Piorry et Lavallée.

La majeure partie de la quinine est éliminée par l'urine sous une forme mal déterminée : quinine amorphe, inactive ou quinidine ou dihydroxylquinine. D'ailleurs les produits d'élimination paraissent multiples.

La plupart des sécrétions, bile, larmes, salive, lait, renferment un peu de quinine, mais la bile n'en renferme des quantités notables qu'après ingestion.

La durée de l'élimination varie selon la quantité de sel ingérée : si la dose est faible (15 à 25 centigrammes) l'élimination est peu appréciable et même le plus souvent nulle ; à la dose de 0 gr. 50 l'élimination peut persister pendant dix à douze heures, enfin si la dose atteint 1 gramme, l'élimination peut dépasser douze, quinze et dix huit heures.

L'élimination la plus abondante a lieu dès la cinquième à la septième heure qui suit l'ingestion du médicament (Manquat) elle est presque complète en douze heures ; mais l'urine en renferme encore des traces pendant un temps qui varie de quelques heures à deux, à trois et même cinq jours si la dose a été élevée ou répétée.

Kerner a étudié les rapports de l'élimination de la quinine avec le sel employé. Il résulterait de ses expériences que l'élimination du chlorhydrate commencerait quinze minutes avant celle du sulfate neutre et durerait le même temps. Pratiquement il n'y a donc pas de différence sensible à ce point de vue entre les deux sels.

Jeanselme et Dalimier ont bien étudié l'élimination de la quinine par les urines (*Presse Médicale*, 2 août 1917). Un gramme de chlorhydrate basique de quinine en injection intra-veineuse commence son élimination immédiatement ; celle-ci est maxima de la quatrième à la sixième heure, elle se termine de la vingt-quatrième à la trentième heure.

La même dose du même médicament en solution aqueuse administrée par injection intra-musculaire commence à s'éliminer au bout de quinze minutes, présente une élimination maxima à la sixième heure, et disparaît de l'organisme vers la cinquantième heure.

La même dose encore administrée par voie buccale commence à s'éliminer au bout de vingt-cinq minutes, l'élimination est maxima de la cinquième à la sixième heure, la fin de l'élimination se produit de la vingt-huitième à la trente et unième heure.

Nous même avons vérifié chez un malade l'élimination de la quinine et avons pu constater que prise par voie buccale la quinine apparaissait dans les urines vingt minutes après l'ingestion.

L'élimination commence un peu plus tôt après l'injection intra-musculaire ; nous avons dans ce cas décelé la quinine au bout de quinze minutes.

Chez un autre malade soumis au traitement quinique

continu chez lequel ce traitement avait été suspendu pour la circonstance nous avons pu retrouver la quinine dans les urines en proportions décroissantes jusqu'au troisième jour après l'interruption du traitement.

Il faut en retenir que la quinine prise par la bouche s'élimine presque aussi rapidement que la quinine injectée dans les veines, et que l'élimination est retardée dans l'injection intra-musculaire.

Action de la quinine sur le sang

D'après des expériences déjà anciennes, la quantité de fibrine augmente et le nombre des globules du sang diminue sous l'influence de la quinine (Briquet).

Les auteurs modernes admettent que l'oxygène se fixe d'une manière plus intime à l'hémoglobine, il en résulte une diminution du pouvoir oxydant des hématies.

In vitro la quinine détruit beaucoup de globules rouges ; quant à l'action que la quinine exerce sur les globules blancs, elle n'est pas définitivement élucidée. On avait remarqué depuis longtemps que la quinine diminuait notablement les mouvements amiboïdes des leucocytes.

D'après Binz et Scharrenbroich la perte des mouvements amiboïdes aurait pour effet de s'opposer à la diapedèse des leucocytes, fait confirmé par plusieurs observateurs, mais que quelques-uns (Zahn et Kohler) attribuent vraisemblablement à tort à l'affaiblissement du cœur.

D'autre part, Hayem n'a pas réussi à observer cet arrêt de la diapedèse chez les grenouilles, et avec Boche-

fontaine il a trouvé que les mouvements amiboïdes des leucocytes ne sont pas modifiés par les sels de quinine.

Ces résultats contradictoires ont reçu à notre époque une interprétation qui mérite d'être signalée. S'il est vrai que le mésentère d'une grenouille, arrosé d'une solution de quinine, ne présente pas de diapédèse comme l'a vu Binz, cela ne tiendrait ni à l'arrêt des mouvements amiboïdes qui sont conservés (Hayem, Bochefontaine) ni à une action sur la paroi vasculaire comme l'avait cru Disselhorst, mais à la propriété chimiotactique négative de la quinine. Ce défaut de diapédèse s'expliquerait par la répulsion que les leucocytes auraient pour cette substance. Cette explication ne ruinerait donc pas la théorie d'après laquelle l'efficacité de la quinine tiendrait en partie à ce que sous l'influence de ce médicament l'action des phagocytes s'exagérerait.

Il y a sans doute dans l'action de la quinine sur les leucocytes une question de doses dont on n'a pas suffisamment tenu compte. Pouchet admet que la quinine à petites doses augmente l'activité des leucocytes et en particulier des phagocytes, tandis que à dose élevée, elle ralentit ou même supprime leurs mouvements amiboïdes. Toujours est-il que les doses élevées de quinine réduisent l'activité leucocytaire.

Diverses voies d'administration de la quinine

A l'heure actuelle de nombreuses divergences divisent encore les médecins au sujet de la quantité de sel de quinine à faire ingérer, et du moment opportun de l'administration du médicament dans les formes ordinaires

des fièvres intermittentes exemptes des graves complications et dans les accès pernicioeux. Quand il s'agit de déterminer le choix de la voie d'introduction de ce médicament dans l'économie, les opinions les plus diverses ont été émises et les avis sur ce point sont encore aujourd'hui très partagés.

On peut introduire les sels de quinine dans l'organisme par les voies : cutanée, hypodermique, intramusculaire, intra-veineuse, et gastro intestinale. Nous allons étudier ces différents modes d'administration en faisant ressortir leurs avantages et leurs inconvénients.

I. — VOIE CUTANÉE

Nous ne parlerons que pour mémoire de ce mode d'administration : la quinine n'est pas absorbée par la peau intacte, cependant en détruisant les corps gras de la peau par des frictions énergiques, ou par des substances dissolvantes : éther, chloroforme, sulfure de carbone, on peut ainsi enlever la couche épidermique et la matière sébacée. L'absorption peut se faire alors en quantité infinitésimale. Cependant, les frictions ont été prescrites, surtout au niveau de la rate, et aussi chez les enfants dans les régions où l'épiderme est réputé plus facilement perméable : aisselles, aînes, régions plantaires, peut-être d'une façon plus théorique que réellement efficace.

La méthode endermique consiste à provoquer une lésion épidermique par l'application d'un vésicatoire ordinaire, d'un vésicatoire ammoniacal, de collodion à la cantharide, du marteau de Mayor, des pommades irritantes, à détacher l'épiderme ainsi soulevé et à appliquer sur le derme mis à nu la quinine ou l'un de ses dérivés.

Les plaies aussi absorbent bien la quinine. Mais on ne peut vraiment pas les utiliser pour un traitement à cause des vives douleurs que provoque le contact de la quinine avec les tissus mis à vif.

Pendant un certain temps cependant cette méthode a joui d'une faveur marquée. Elle fut expérimentée et préconisée par Avenel, Prieur, Chomel, Arnould, etc., en France, et Speranza en Italie, malgré les gangrènes de la peau souvent constatées à la suite de son emploi. Elle ne semble pas avoir donné d'autre résultat et ne mérite pas d'être prise en sérieuse considération.

II. — VOIE HYPODÉRMIQUE

Ce mode d'introduction de la quinine dans l'organisme ne fut employé dans le traitement du paludisme que vers 1862. C'est à cette époque en effet que les docteurs Chasseaud à Smyrne, Guala à Brescia en 1863, Charles à Calcutta, Moore à Bombay, puis Goudas, Dodeuil, Bulkley, Arnould, etc., commencèrent à se servir des injections hypodermiques de sels de quinine mais seulement dans les formes graves des fièvres intermittentes compliquées d'accès pernicioeux. Et comme à cette époque on ne possédait guère que le sulfate de quinine, sel très irritant et très peu soluble, on observa de nombreux accidents consécutifs à ces injections. Aussi cette période pendant laquelle on voit tour à tour, expérimenter, délaisser, puis reprendre la méthode, est elle pleine d'incertitudes, et encombrée de mauvais résultats qui découragent les auteurs.

La découverte de nouveaux sels de quinine, en particulier du chlorhydrate neutre ou bychlorhydrate, et de sa grande solubilité en 1872 par Vitali remit en honneur la méthode des injections hypodermiques, et après les observations de Pirogoff, la communication de Beurmann et Villejean en 1888, et la publication des bons

résultats qu'en avait obtenus Kelsch en Algérie en 1895, ce mode de traitement se vulgarisa.

C'est surtout dans ces dernières années, à la suite des travaux de Thomaselli en Italie et de Laveran en France qu'il est entré définitivement dans la pratique courante.

La voie hypodermique a pour avantages sa facilité d'exécution, de plus le médecin est certain que la dose de quinine injectée a bien pénétré dans l'organisme.

Pour Abrami ce mode d'introduction de la quinine est le mode de choix à la période d'invasion ; suivant cet auteur le traitement abortif a pour but de stériliser l'organisme avant la formation des corps en croissants et pour être efficace, il doit être appliqué le plus tôt possible.

Au début il pratiquait l'injection sous-cutanée d'une solution isotomique :

Chlorhydrate de quinine	10 gr.
Uréthane	3 gr.
Eau distillée	200 gr.

Il y associait l'adrénaline, puis à cause des inconvénients de l'uréthane pour le rein il a solubilisé la quinine au moyen de l'antipyrine.

Vers huit heures et vers dix-huit heures on injecte 30 cm³ de la solution 1 gr. 50 de quinine additionnée chaque fois extemporanément d'un milligramme d'adrénaline. Baur emploie pour faire ces injections un appareil spécial à soufflerie.

« Le professeur agrégé Garin a recours aux injections
« sous-cutanées de quinine diluée dans 30 centimètres
« cubes d'eau physiologique, chez les paludéens primai-

« res ayant de l'intolérance gastrique. La technique qu'il
« emploie consiste à ajouter à un flacon contenant 30
« centimètres cubes de sérum stérilisé d'avance par ébu-
« lition, 7 centimètres cubes de quinine uréthane et à
« injecter le mélange obtenu sous la peau du ventre ou
« des flancs »

L'injection doit être faite exactement dans le tissu cellulaire sous-cutané et uniquement en certaines régions d'élection : parois latérales du thorax et de l'abdomen, paroi thoracique postérieure. Niclot se refuse cependant à compter la paroi abdominale parmi les lieux d'élection : ses plans cellulaires sont très absorbants, mais facilement infectables, et surtout, la conservation de leur intégrité lui paraît indispensable à la surveillance clinique journalière.

L'aiguille longue de 5 centimètres au moins sera enfoncée seule d'abord, ce n'est qu'après s'être assuré de sa mobilité parfaite dans le tissu cellulaire que la seringue est adaptée et que l'injection est poussée lentement.

Inconvénients des injections hypodermiques

La pratique des injections hypodermiques présente de sérieux inconvénients : c'est d'abord la douleur.

« Les injections hypodermiques des sels de quinine
« rendent de très grands services dans le traitement des
« fièvres paludéennes, dit Laveran, dans son traité de
« médecine et de thérapeutique, mais il ne faut pas ou-
« blier que ces injections donnent lieu à des accidents
« locaux, abcès, phlegmons, escarres, sans compter la
« douleur souvent très vive. »

La douleur au siège de l'injection est la règle ; quand

la piqûre est faite dans la fesse, le malade n'éprouve le même jour presque aucune sensation, mais les jours suivants il ressent dans la région quelques tiraillements et pendant cinq à six jours le lieu de l'injection reste sensible.

Quand celle-ci est faite à la cuisse elle est plus douloureuse qu'à la fesse, cette douleur renouvelée à chaque injection suffit pour que les malades de l'hôpital comme ceux de la clientèle n'acceptent pas volontiers ce mode de traitement.

En outre de la douleur fréquente et presque constante un autre grave inconvénient est la formation au point de l'injection d'une petite tumeur qui disparaît rarement complètement. Elle est due à l'action irritante produite sur les tissus par le contact des sels de quinine, surtout le sulfate.

Le premier jour le malade n'éprouve aucune sensation douloureuse au siège de la piqûre, et la palpation ne laisse rien percevoir, généralement le nodus apparaît le deuxième ou le troisième jour. On sent d'abord une zone empatée, souvent douloureuse à la pression et occupant le tissu cellulaire sous-cutané.

Au bout d'un certain temps, variable avec les individus, l'empâtement diminue, il reste alors un petit noyau dur, persistant, au dessus duquel la peau est mobile ; dans quelques cas l'empâtement qui précède la formation du nodus ne se résorbe pas, la peau devient rouge et douloureuse. Au centre de cette inflammation limitée par un pourtour violacée, on voit bientôt apparaître un point sombre qui s'étend et gagne la périphérie, où se creuse un sillon à bords taillés à pic, circonscrivant une

escarre dont l'élimination accompagnée de violentes douleurs demande souvent plusieurs jours en occasionnant une vaste perte de substance à laquelle des semaines sont parfois nécessaires pour se combler, et qui laisse toujours à sa place une cicatrice indélébile.

En résumé le plus grave reproche que l'on puisse faire aux injections hypodermiques est sans contredits la fréquence des abcès auxquels elles donnent lieu, et aussi quelque fois l'apparition de névrites. Ces névrites sont dues soit à la lésion directe d'un tronc nerveux de quelque importance, soit au dépôt dans son voisinage immédiat de la solution injectée. Leur extrême dilution limite leur emploi à une courte période de temps alors que le traitement du paludisme doit essentiellement être continu.

III. — LES INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES

C'est le docteur Hans Ziemann, de la marine allemande, qui le premier pratiqua, en 1900, sur la côte occidentale d'Afrique des injections intra-musculaires de chlorydrate de quinine dans des cas de paludisme avec accès pernicieux.

A sa suite G. Setti, en Italie, s'en servit dans plusieurs circonstances pour le traitement des fièvres intermittentes. Le docteur Lemanski, de Tunis, les employé systématiquement dans tous les cas d'accès paludéens.

Les docteurs Drouillard et Vullien employèrent ces injections dans tous les cas de paludisme aigu ou chronique et pour Drouillard (Thèse de Bordeaux 1903) cette méthode constitue la méthode de choix dans le traitement du paludisme.

Pour beaucoup d'auteurs cette méthode devrait être employée le plus souvent possible, et non pas réservée aux seuls malades chez lesquels on désire agir vite et sûrement à savoir : les malades présentant des accès pernicieux ; cette opération est loin d'être l'opinion des maîtres de la thérapeutique française ; Dieulafoy, Lyon, Pouchet, Dopter, Vaquez, Nicolas Crespin, Henriquez ne parlent que de la voie hypodermique et réservent la méthode des injections intra-musculaires aux cas d'extrême

urgence. Le professeur Le Dantec lui accorde la préférence sur la méthode hypodermique, mais il la réserve aux seuls cas pernicieux.

Par voie intra-musculaire la quinine apparaît dans les urines au bout de quinze minutes, l'élimination atteint son maximum au bout de six heures et se trouve complète après 48 à 80 heures.

Le manuel opératoire est simple, l'injection d'une ampoule à contenu stérile sans avoir besoin de recourir à aucune préparation ou dilution apparaît comme un avantage certain, et cela surtout en dehors de l'hôpital, lorsqu'il devient nécessaire de simplifier le plus possible le matériel à utiliser.

Leenhardt et Tixier trouvent à la méthode des injections intra-musculaires les avantages suivants :

Disparition immédiate de tout accès et des hématozoaires dans le sang.

L'absorption certaine.

L'espacement beaucoup plus grand des moments d'absorption du médicament.

Les fonctions digestives sont respectées, le convalescent peut être alimenté abondamment sans le moindre inconvénient.

L'efficacité plus grande du traitement malgré les doses relativement faibles de quinine par rapport aux doses employées dans le traitement par les voies digestives.

Pratique des injections intramusculaires de quinine

On emploie généralement la solution de l'armée à la dose de 0,40 de chlorhydrate de quinine, 0,20 d'uré-

thane par centimètre cube. Lorsque l'ampoule est ancienne, la quinine est parfois cristallisée, il suffit alors de chauffer l'ampoule en l'immergeant dans l'eau chaude pour que les cristaux se dissolvent.

Une asepsie rigoureuse sera observée, asepsie de la région, de la seringue, de l'aiguille ; on introduira l'aiguille dans une région souple, en dehors d'une zone d'induration consécutive à une injection récente, comme cela arrive parfois chez certains sujets sans complication ultérieure.

On veillera à ce que l'injection soit faite en plein muscle, c'est-à-dire qu'on devra enfoncer l'aiguille à une profondeur qui ne sera jamais inférieure à 3 centimètres ; il est bon de faire l'injection en deux temps comme pour une injection d'huile grise : introduire d'abord l'aiguille, attendre quelques secondes pour être bien sûr que du sang ne s'écoule pas, adapter seulement ensuite la seringue de quinine.

Les différentes parties de la région fessière sus-jacentes à une ligne transversale passant par l'extrémité supérieure du sillon interfessier constituent autant de points d'élection, pourtant les injections sont beaucoup mieux supportées quand elles sont faites à la partie supéro-interne de la fesse.

Drouillard a adopté le point d'Ivanoff situé au tiers interne d'une ligne transversale passant à deux travers de doigt au-dessus du grand trochanter.

Le point de Smirnoff dans la fossette rétro-trochantérienne sera évité car on a parfois observé des accidents dus à la piqûre du sciatique.

On peut également faire l'injection aux points de Barthélemy ou au point de Galliot.

Moulinier préconise l'administration de la quinine par la voie intra-musculaire, mais avec des solutions récemment préparées, non portées à l'ébullition, il emploie la solution :

Eau distillée	1 c. c.
Bichlorhydrate de quinine	0,25

Solution préparée à froid avec de l'eau distillée, stérilisée à l'autoclave à 120° et en employant un matériel (filtres entonnoirs) ayant été préalablement stérilisé.

La solution doit être utilisée dans les deux jours qui suivent sa préparation.

Moulinier n'a observé aucun accident, la dose administrée n'a jamais dépassé 3 centimètres cubes de la solution en 24 heures, soit 0 gr. 75 de sel, les doses habituelles ont été de 0 gr. 25 et 0 gr. 50 de sel en 24 heures.

Inconvénients des injections intra-musculaires

Injectés dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans les masses musculaires les sels de quinine peuvent déterminer dans les tissus qu'ils imprègnent des lésions de nécrose.

Lauder Brunton a montré par diverses expériences in vivo que la quinine diminuait le pouvoir oxydant du protoplasma cellulaire ralentissant ou supprimant ainsi partout où elle se trouvait les fonctions de la vie, dévitalisant les tissus, immobilisant les cellules phagocytai-

res de l'organisme et les parasites cellulaires qu'il pouvait contenir.

Vaillard et Vincent ont par des expériences *in vivo* aujourd'hui classiques démontré que les phagocytes étaient très influencés par la quinine qui exerce vis-à-vis d'eux ce que l'on a appelé une action chimiotactique négative : l'injection d'un mélange de spores tétaniques pures et de quinine dans les tissus d'un animal provoque le tétanos, alors que l'inoculation de spores tétaniques seules n'entraîne aucun trouble morbide par suite de leur destruction rapide par les phagocytes.

Laveran dans son traité du paludisme a signalé l'action nécrosante de la quinine chez l'homme et la production d'abcès survenant parfois à la suite de son injection dans les tissus.

Et il ne s'agit pas d'une inflammation banale limitée comme celle des abcès de morphine ou d'huile camphrée mais d'une nécrose souvent diffuse des tissus, se compliquant de suppurations microbiennes, de gangrène pouvant entraîner des lésions histologiques et morphologiques irréparables portant atteinte aux fonctions des régions intéressées.

Dans les tissus nécrosés on ne décèle point la présence de quinine ce qui est fort compréhensible car l'apparition de ces lésions est relativement tardive tandis que la résorption de la quinine est relativement rapide.

Le processus suit son cours et le tissu fibreux est touché à son tour, il se ramollit, s'effiloche ; le sphacèle a lieu et se propage dans les interstices musculaires le long des gaines tendineuses et à travers les orifices fibreux

laissant passage aux vaisseaux. Un pus concret, huileux, se collecte entre le tissu cutané et l'aponévrose.

Ce n'est que plus tard que les muscles s'altèrent, dans une première phase, des groupes de faisceaux s'indurent et se mortifient, dans une phase ultime le muscle n'est plus qu'une bouillie purulente.

Abandonnée à elle seule, la nécrose quinique aboutit à des sphacèles étendus, à des décollements, à des suppurations dues à l'action des bactéries pyogènes diverses qui transforment cette nécrose amicrobienne en nécrose microbienne ou gangrène, créant des foyers septiques et donnant lieu à des collections volumineuses (1 litre de pus).

En présence de pareils désordres provoqués par les injections intramusculaires de quinine, et en admettant de plus que la crainte du tétanos n'est pas chimérique (Job et Hirtzmann en ont constaté un cas dans leur service, Fourcade a eu connaissance de deux cas survenus dans les hôpitaux voisins du sien, à Salonique) il est permis de penser qu'on ne doit pas faire de cette méthode de traitement une méthode systématique et qu'on doit momentanément la réserver aux cas où l'intolérance gastrique ne permet pas d'employer la voie normale.

Dans certains cas on a dit que la quinine prise par la bouche n'agissait pas et qu'il était nécessaire alors de faire une ou deux injections intra-musculaires qui rendaient à la quinine toute son efficacité.

Cette affirmation semble à la vérité recevoir parfois une confirmation clinique et permet ainsi de fixer une autre indication à cette modalité thérapeutique.

On objectera que les accidents qui sont survenus tien-

nent à des fautes d'asepsie, à des fautes de technique. Nous sommes cependant obligés de reconnaître que même en considérant l'injection intra-musculaire comme une véritable petite intervention chirurgicale entourée de toutes les précautions d'asepsie, on a vu survenir malgré tout des accidents variés (abcès névrites pithiatisme).

Ces accidents surviennent si nombreux, que les injections de quinine après avoir été préconisées par la direction du service de santé des armées alliées à Salonique furent interdites en 1917 et qu'on rappela les médecins à des mesures de prudence. Une enquête fut même faite dans le centre hospitalier de Salonique, qui permit de réunir un grand nombre d'accidents.

La méthode des injections intra-musculaires doit donc rester une méthode d'exception, à utiliser quand le traitement par la voie buccale doit être momentanément interrompu. C'est parfois un excellent adjuvant temporaire de ce traitement.

Nous aurions pu produire de nombreuses observations d'abcès survenus à la suite d'injections de quinine, nous ne publions que les quatre observations suivantes, dont l'une est due à l'obligeance de M. le médecin-major Berlon et dont les trois autres ont été recueillies à l'hôpital Desgenettes dans le service de M. le médecin-major Fourcade.

Elles illustrent d'une façon irréfutable les conséquences parfois désastreuses de ces injections.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

F... Charles, 46 ans, ancien soldat à la Légion étrangère.

Pas d'antécédents héréditaires ni personnels.

Premier accès de paludisme au Maroc en avril 1918.

Entre à l'hôpital le 13 avril 1918, où on lui fait huit piqûres de quinine uréthane, du 13 au 18 avril, à raison de deux piqûres de 2 grammes de quinine par jour, une le matin, l'autre le soir, soit 4 grammes par jour.

Evacué sur l'hôpital de Casablanca où le malade est opéré de deux abcès volumineux à la fesse (on retire près d'un litre de pus).

Les abcès guérissent mais la fièvre persiste, probablement septicémie.

Au début de juin 1918, F... ressent des douleurs à la colonne vertébrale et on remarque un œdème qui débute par le pied et la jambe gauches, puis envahit tout le côté gauche remontant jusqu'à l'aisselle.

Le malade est mis dans une gouttière pendant dix jours avec le diagnostic de phlébite gauche, en même temps il présente une otite suppurée à gauche.

L'infection est généralisée, et l'état du malade est tel le 18 juin 1918, que sa famille est prévenue d'urgence.

En août le malade se rétablit peu à peu et commence à marcher il présente à ce moment une surdité complète du côté gauche.

Le 16 septembre 1918 il est envoyé en convalescence de deux mois à Paris. Pendant cette convalescence, il est hos-

pitalisé de nouveau à différentes reprises pour séquelles de septicémie.

A l'hôpital du Val-de-Grâce, on assiste à un début brusque et dramatique d'une spondylite lombaire.

Réformé avec 60/00 le 18 août 1919 le malade se retire dans ses foyers, mais souffrant de nouveau, il entre à l'hôpital Desgenettes le 27 décembre 1920.

M. Fourcade fait les constatations suivantes :

Aucune lésion nerveuse organique, aucune modification du côté des réflexes tendineux, de la motricité, de la sensibilité des membres inférieurs, pas d'atrophie musculaire, pas de diminution de la force musculaire.

Aucune lésion oculaire intrinsèque ou extrinsèque.

Surdité bilatérale consécutive à une otite sèche et en partie d'origine centrale.

Rigidité douloureuse de la colonne lombaire, en flexion en avant, comme dans la flexion du corps en arrière.

La radiographie décèle une poussée inflammatoire des disques intervertébraux entre la première et deuxième lombaires, deuxième et troisième lombaires.

La ponction lombaire donne un liquide clair, sans hypertension ; centrifugé, ce liquide ne laisse pas de culot apparent, et cependant il y a plus de lymphocytes que dans un liquide normal.

Dans ce liquide, pas d'anticorps syphilitiques, Wassermann négatif, pas d'anticorps contre le bacille d'Eberth, pas d'anticorps contre le streptocoque, pas d'antigène paludéen. Mais on note la présente nette d'anticorps contre la quinine. Ce fait tendrait à prouver que la surdité pour sa part centrale serait due à la quinine injectée en doses exagérées par voie intramusculaire.

Par contre, par la déviation du complément, on n'a pu déceler les anticorps du germe microbien cause de la spondylite qu'on peut cependant rattacher à la septicémie consécutive aux injections intra-musculaires de quinine.

La spondylite semble être un processus encore en évolution s'il faut en croire la radiographie, et ne paraît pas encore avoir réalisé sa formule de guérison d'où la persistance des douleurs.

En résumé, chez ce malade, complications septicémiques dues à des injections de quinine et complications dues peut-être à une thérapeutique quinique exagérée.

OBSERVATION II

(Due à l'obligeance de M. le Médecin-Major Berton)

B..., médecin aide-major.

Premier accès de paludisme en 1908 aux confins Algéro-Marocains.

Entre avec une fièvre continue à l'hôpital de Mostaganem, le 15 janvier 1909.

Croyant à du paludisme, on pratique quatre injections intra-musculaires de quinine, avec la solution employée couramment dans les hôpitaux militaires :

Chlorhydrate de quinine.....	0,40
Uréthane.....	0,20

Puis ces injections provoquant une trop grande douleur, on emploie le formiate de quinine, dont on fait 4 injections à la partie antéro externe de la cuisse droite.

Le malade guéri de sa fièvre typhoïde, part en convalescence le 15 mars 1909 et il remarque à ce moment une grosseur à la partie antérieure et moyenne de la cuisse droite. Cette grosseur ne tarda pas à donner un abcès.

L'abcès est incisé et on en retire trois quarts de litre d'un pus crémeux et gazeux, sans odeur ; on excise en même temps un lambeau du muscle couturier complètement nécrosé, ramolli et d'une couleur chocolat.

L'abcès a évolué sans douleur, sans fièvre et son évolution jusqu'à la guérison complète a duré 5 mois.

En résumé abcès quinique et nécrose musculaire à la suite d'injections de formiate de quinine.

OBSERVATION III

R..., étudiant en médecine, sergent infirmier.

En septembre 1916, présente un gros accès de fièvre pour

lequel il est hospitalisé à l'hôpital 8 à Salonique. Traité par des injections de quinine.

L'une d'elles est pratiquée à la fesse gauche.

Sort de l'hôpital en octobre 1916.

A partir de cette époque, souffre continuellement d'une sciatique gauche caractérisée par de la gêne à la marche et des douleurs. Cette sciatique empêche R... d'être versé pendant la guerre dans un emploi actif.

Actuellement en 1921, les douleurs et la gêne de la marche persistent. Pensionné par le C. S. R.

OBSERVATION IV

D... Jean, classe 1919.

Engagé volontaire au 1^{er} Chasseurs d'Afrique.

Premier accès de paludisme au Maroc en juin 1918.

Entre à l'hôpital de Rabat. Traitement par des injections intra-musculaires de quinine. Depuis cette époque il accuse une douleur au niveau de la piqûre, prétend que la marche est devenue impossible et a pris une attitude pithiatique (pour ne pas dire de simulation) de boîterie, pour laquelle il a été réformé avec pension.

IV. — VOIE INTRA-VEINEUSE

La quinine, pour agir sur l'organisme, devant pénétrer dans le sang, il était naturel qu'on expérimentât la voie veineuse.

Cette méthode a pour elle la rapidité de son action, la concentration dans le sang étant portée d'emblée au maximum ; la quinine absorbée par cette voie s'élimine rapidement, et son action ne persiste guère au delà de la vingt-quatrième heure.

Il faut arriver jusqu'à Bacelli, en 1890, pour voir prendre corps et entrer dans la pratique ce mode de traitement du paludisme.

La formule de la solution qu'il employait était la suivante :

Chlorhydrate de quinine probablement basique	1 gr.
Chlorure de sodium	0,75
Eau distillée	10 gr.

La dose de quinine était suivant les cas de 0 gr. 50 à 1 gramme.

Genevrier préconise une formule similaire :

Chlorhydrate de quinine.....	1 gr. 50
Uréthane	0,75
Sérum physiologique	20 c. c.

Lenzmann a expérimenté en injection intra-veineuse la solution :

Chlorhydrate de quinine	10 gr.
Chlorure de sodium.....	0,75
Eau distillée et stérilisée.....	100 gr.

On fait une injection de 1 gramme par jour pour les trois premiers jours, puis une injection tous les deux jours et enfin une injections tous les quatre ou cinq jours.

A l'hôpital auxilliaire 28 S. B. M., à Nice, en 1916, Barbary ne voulant pas faire usage des injections sous-cutanées ou intramusculaires de quinine devant les accidents qu'il avait sous les yeux (parmi les paludéens venus de Salonique, 26 étaient à leur arrivée porteurs de lésions dues à cette pratique, 14 phlegmons avec nécrose des tissus, 8 abcès simples, 4 névrites du sciatique, accidents imputables à l'action caustique nécrosante du sel de quinine lui-même) employa la méthode des injections intra-veineuses de sérum quininé. Ce mode de traitement semblait n'être utilisé depuis Bacelli qu'à titre exceptionnel dans les accès pernicieux à la dose de 0,40 à 0 gr. 50 dans 10 à 20 centimètres cubes d'eau.

Carnot, durant son passage à la VI^e région, en 1916, comme médecin consultant du secteur, avait vulgarisé cette pratique, recommandant des doses de 0,40 de chlorhydrate de quinine dans 20 c. c. d'eau salée physiologique.

Dans les cas graves il prescrivait 0 gr. 40 à 0 gr. 80 dans 500 gr. de sérum. Ravaut associe à cette pratique l'arséno-benzol.

Barbary injecte 125 grammes de sérum physiologique contenant 0 gr. 50 de chlorhydrate basique de quinine et 1 gramme d'uréthane.

Les injections sont faites dans le premier accès tous les trois jours, soit deux jours de repos. Après 4 ou 5 injections, on les espace et elles ne sont plus faites que tous les cinq jours.

Le sérum quininé destiné aux injections intra-veineuses doit être conservé en ampoules contenant chacune la dose de 125 grammes de solution stérilisée.

Barbary recommande de n'utiliser dans la préparation que de l'eau distillée et filtrée, du chlorure de sodium pur, du chlorhydrate basique chimiquement pur.

L'injection est faite suivant la technique habituelle dans les veines de l'avant-bras ou du pli du coude sous faible pression, durée 10 à 15 minutes, le malade étant couché, on le maintiendra encore étendu 20 à 30 minutes après l'injection.

Jeanselme et Manaud estiment que les solutions trop concentrées de chlorhydrate de quinine exercent une action nocive caustique et peut-être mécanique sur la paroi veineuse, le taux de la solution devra être porté au 1/100 pour que l'injection soit bien tolérée ; le volume de liquide introduit dans la veine étant en moyenne de 100 cm³ il est nécessaire d'après eux de substituer l'ampoule à sérum à la seringue, de plus les expériences faites in vitro et in vivo démontrent que les solutions de bichlorhydrate de quinine sont beaucoup plus stables que les solutions de chlorhydrate basique et Jeanselme et Manaud estiment qu'il y aurait tout avantage à sub-

stituer le bichlorhydrate au chlorhydrate basique pour les injections intra-veineuses.

Roux a administré la quinine en injections intra-veineuses mais à l'état colloïdal et a poursuivi des essais pendant trois ans à la Réunion et à Madagascar. Ce procédé a l'avantage de n'employer que des doses de quinine infinitésimales, en effet, l'ampoule qui contient la quinine est ainsi composée :

Collobiase de quinine.....	2 milligr. 5
Eau.....	5 grammes

Dans les cas ordinaires on injecte le contenu d'une ampoule, dans les cas sérieux on fait une injection d'une à deux ampoules tous les jours, l'injection est faite tous les deux jours dans les cas légers. Il est inutile de faire plus de trois injections, dans l'immense majorité des cas, surtout chez les paludéens chroniques la guérison, dit Roux, est obtenue.

Pour Fourcade, les injections de collobiase de quinine si elles ne sont pas nocives, ne paraissent pas d'une grande efficacité, peut être ont-elles raccourci la durée de l'accès.

La méthode de Roux aurait en outre l'avantage d'être un moyen de diagnostic : chez les individus non impaludés la réaction qui suit l'injection est nulle, chez les paludiques au contraire elle est presque toujours très vive et semble proportionnelle au degré de l'intoxication paludéenne.

On admettra que c'est là un moyen de diagnostic dangereux et que nous possédons d'autres moyens qui n'offrent pas cet inconvénient.

La méthode des injections intra-veineuses plus encore que celle des injections intra-musculaires doit être considérée comme une méthode d'exception, réservée aux cas très graves.

On est obligé d'injecter la quinine toujours très diluée et par conséquent on arrive à injecter des doses énormes de liquide dans la veine, puisque Carnot va jusqu'à 0 gr. 40 et 0 gr. 80 c. de quinine dans 500 grammes de sérum ; et Barbary 0 gr. 50 de quinine dans 125 grammes de sérum physiologique.

La quinine prise par cette voie ne paraît pas avoir une action très supérieure si elle agit plus vite, elle agit moins longtemps ; et étant donné l'évolution de l'hématozoaire, il y a avantage à réaliser une imprégnation quinique continue de l'organisme au lieu de chercher la saturation maxima à un moment donné. Barbary fait l'injection intra-veineuse au moment de l'accès or l'accès une fois déclenché on ne peut rien contre lui.

Enfin l'injection intra-veineuse provoque une angoisse fort pénible, elle s'accompagne toujours d'une élévation momentanée de la température et peut être la cause d'embolies mortelles et de phlébites toxiques.

Fourcade pour étudier les inconvénients de l'injection intra-veineuse a prélevé dans la veine d'un paludéen à la période non fébrile une certaine quantité de sang qu'il a citraté ; il a séparé les globules du sérum par centrifugation et a fait une émulsion au 1/10 de ces globules déplasmatés dans l'eau physiologique.

Deux séries d'épreuves ont été entreprises.

Première série. — Dans un premier tube il a mis 6 gouttes de l'émulsion globulaire, et 2 gouttes d'une solution de (qui-

nine-antipyrine 0,50 de chaque) dans 8 centimètres cubes d'eau physiologique.

Dans un deuxième tube à essai, 6 gouttes de l'émulsion globulaire et 2 gouttes de la solution quinine uréthane.

Après une heure d'étuve, dans le premier tube, il y a hé-molyse complète après la succession régulière des phénomènes qui y aboutissent, dans le deuxième tube, on voit un précipité briqueté, granuleux comme celui qu'on observe dans un séro-diagnostic très positif. Ce précipité s'est produit presque immédiatement, et n'a pas augmenté avec le temps.

Deuxième série. — Les deux tubes sont préparés de la même façon, mais, on ajoute à chacun deux gouttes du sérum du malade :

Dans le premier tube (quinine-antipyrine) il y a un précipité briqueté semblable à celui décrit plus haut, et dans le tube à quinine uréthane un précipité extrêmement épais.

Un peu de chaque précipité a été prélevé et étendu sur des lames ; après avoir laissé sécher, fixé à l'alcool éther, et coloré à l'éosine à l'eau, Fourcade a pu voir que dans le tube à quinine-antipyrine, on distinguait encore le stroma globulaire légèrement teinté, et des quantités de fragments albuminoïdes provenant sans doute du morcellement des globules, et mesurant à peu près 1 à 2 μ .

Dans les autres tubes on ne voyait pour ainsi dire plus le stroma globulaire, mais toujours les fragments globulaires.

Fourcade a refait les mêmes recherches avec du sang pris chez un malade en accès palustre, une partie du sang a été défibrinée, l'autre partie citratée, les constatations ont été les mêmes que celles observées avec le sang prélevé en dehors de l'accès palustre.

Il résulte nettement de ces expériences, que le mélange quinine-uréthane provoque un morcellement globulaire sans hémolyse véritable. Tous les petits frag-

ments globulaires peuvent être entraînés dans la circulation et provoquer des embolies ce qui expliquerait l'angoisse et la dyspnée avec « soif d'air » qu'on peut observer après l'injection intra-veineuse de quinine uréthane.

V. — VOIE GASTRO-INTESTINALE.

VOIE BUCCALE

La voie buccale est la voie de choix, c'est la voie normale, celle à laquelle il faut recourir pour un traitement régulier, tous les efforts du médecin doivent tendre à revenir au traitement par la bouche.

Elle est sans contredit la plus simple, il est plus facile et plus rapide de donner un cachet, que de faire une injection, cette considération a bien son importance dans les cas où l'on a beaucoup de malades à soigner.

Elle a contre elle la supercherie possible nécessitant la surveillance du malade pendant l'ingestion, et quelquefois le contrôle par les urines.

La prévention que certains paludéens ont vis-à-vis de la quinine (et qui existe somme toute chez beaucoup d'entre eux) vient de préjugés basés sur la croyance que la quinine « abîme » l'estomac, « rend sourd », etc., ou sur le fait qu'ils ont vu les accès se prolonger chez des malades régulièrement (mais insuffisamment) quininés.

Pendant la guerre la prévention est venue aussi du fait que des troupiers mis à l'abri du danger par une maladie de longue durée ont employé tous leurs efforts à ce que cette maladie ne guérisse pas trop vite.

On a parlé de cas quinino résistants ; en faits ils n'existent pas. Le professeur agrégé Garin affirme qu'une fièvre qui résiste plus de sept jours à la quinine n'est pas due au paludisme pur, mais à une infection surajoutée. Lacaze récemment a signalé des associations de paludisme et de fièvre paratyphoïdes. C'est au médecin à savoir dépister l'infection associée.

Il faut donc surveiller attentivement l'absorption de la quinine. Ravaut dans un article de la *Presse Médicale*, du 16 août 1917, insiste très énergiquement pour l'institution stricte de cette surveillance. Il propose d'employer pour éviter toute supercherie la solution de quinine à 33 grammes par litre dans laquelle 30 grammes de solution correspondent à 1 gramme de quinine, on peut mélanger cette solution à du vin, ou si la quinine est prise en dehors des repas, faire disparaître le goût à l'aide d'une solution de glycine.

La méthode d'administration de la quinine par la voie buccale a contre elle les troubles digestifs, on les a exagérés, lorsqu'on administre la quinine par petites doses répétées, on n'observe pas de manifestations désagréables.

On a dit également que la quinine injectée serait mieux absorbée et plus rapidement, c'est là une erreur, on retrouve dans les urines plus de quinine non modifiée, c'est-à-dire véritablement utile lorsqu'on l'administre par la bouche et à doses fractionnées, que lorsqu'on l'injecte dans la fesse.

Sous quelle forme peut on donner la quinine par la voie buccale ?

Le comprimé présente beaucoup d'avantages pour les

troupes en marche, en station, ou en période de combat, mais il se détériore trop facilement et il facilite trop les fraudes.

Le *cachet* reste le moyen idéal presque de luxe, il devient impraticable pour les grandes collectivités, il facilite également les supercheries dans la pratique militaire. J. Castaigne et Paillard lui donnent la préférence afin d'éviter aux malades le goût très pénible de la quinine et évitent la supercherie de la façon suivante : Avant chaque repas les malades sont appelés un à un au réfectoire, reçoivent d'une main un cachet de quinine, de l'autre un verre d'eau ou de limonade tartrique) déglutissent l'un et l'autre et se présentent bouche grande ouverte au médecin placé en face d'eux ; si le cachet est resté dans la bouche il ne peut pas passer inaperçu.

La solution de bichlorhydrate de quinine 20 grammes
Eau..... 800 grammes
contient 0 gr. 50 de quinine par cuiller à soupe, c'est un excellent mode d'administration à l'hôpital, il n'y a pas de fraude à redouter, on masque l'amertume par une prise de glyzine ou de réglisse, en même temps qu'on fait boire un peu de liquide pour éviter l'action irritante de la quinine sur la muqueuse gastrique. (Eau de chaux, Eau de Vichy).

Pour Monnier l'eau acidulée prise à la suite du chlorhydrate de quinine rend celui-ci plus assimilable, il choisit comme eau acidulée la limonade chlorhydrique du codex en la modifiant ainsi :

Acide chlorhydrique.....	5 grammes
Sirop d'essence de citron.....	50 »
Eau.....	1000 »

Outre que l'eau acidulée sous cette forme offrirait l'avantage de rendre le chlorhydrate de quinine plus soluble et plus assimilable, elle devrait être préférée à l'eau bicarbonatée ainsi qu'à tous les autres alcalins, car ces derniers sont incompatibles avec les sels de quinine.

De nombreuses méthodes d'administration de la quinine par la voie buccale ont été préconisées, celles de Laveran, de Koch, de Nocht sont considérées comme classiques, on a discuté beaucoup sur le moment le plus opportun pour administrer la quinine.

Traiter la fièvre est accepté par tout le monde, les périodes intercalaires manquent encore d'une législation définitive.

En matière de syphilis la question s'est posée traitement de l'accident, traitement de fond, de même pour la malaria on trouve deux écoles, l'une reconnaît comme seul critère les manifestations hyperthermiques, l'autre s'occupe des époques intermédiaires et donne le médicament quotidien sans arrêt (méthodes continues) ou le suspend par des jours de trêve (méthodes discontinues).

En ce qui concerne l'accès lui-même il a fourni matière à de nombreuses discussions : la loi de l'heure conseille de donner la quinine par prises espacées de 8 à 2 heures avant l'accès, d'après Torti ; et non après comme le voulait Sydenhann.

Pour le professeur agrégé Garin la quinine n'agirait bien sur les parasites que pendant les poussées fébriles ; la méthode qu'il préconise consiste à administrer 2 gr. de quinine par jour pendant la durée de l'accès et les deux jours qui suivent. « Il est exceptionnel, dit-il, avec ce traitement que la température ne soit pas définitive-

« ment ramenée à la normale en quatre jours. Le plus
« souvent trois jours de quinine suffisent. Comme traite-
« ment de fond, il adjoint chaque jour 3 centigrammes
« d'arrhénal et 5 centigrammes de protoxalate de fer. »

Laveran prescrit la quinine sans s'inquiéter de l'heure de l'accès, aussi bien pendant la phase fébrile que pendant la phase d'apyrexie, il donne pendant 8 jours 0 gr. 50 de chlorhydrate de quinine en 1 cachet matin et soir, soit 1 gramme par 24 heures.

Pendant 4 jours, repos.

Pendant 3 jours 0,40 de chlorhydrate de quinine en 1 cachet matin et soir, soit 0 gr. 80 par 24 heures.

Pendant 4 jours, repos.

Pendant 2 jours 0 gr. 40 de chlorhydrate de quinine en 1 cachet matin et soir.

Pendant 4 jours, repos.

Pendant 2 jours enfin 0 gr. 40 de chlorhydrate de quinine en 1 cachet matin et soir.

Laveran pense que la même formule de traitement peut s'appliquer à tous les cas sans qu'il soit nécessaire de la modifier suivant le type de la fièvre. Il ne faudrait pas s'attacher aveuglément à cette formule, la véritable règle c'est de ne diminuer la quinine que lorsqu'on a obtenu une amélioration réelle et de n'en cesser l'usage que lorsque les accès ont disparu.

Guttmann est partisan d'un traitement prolongé, pour lui tous les cas quinino résistants capitulent avec 2 gr. de quinine, toute fièvre paludéenne tombe dès l'administration de 2 grammes de quinine par jour en 2 prises de 1 gramme matin et soir, trois jours consécutifs par semaine, la fièvre ne se reproduit plus au cours du

traitement. Le point qui importe pour lui, c'est la nécessité d'un traitement prolongé, intermittent, comme dans la syphilis.

Job et Hirtzmann administrent la quinine par voie buccale sans se préoccuper de l'heure des accès ; ils prescrivent les deux premiers jours 1 gr. 50 en 6 comprimés de 0 gr. 25 c. administrés de deux en deux heures ; la dose est ensuite réduite à 1 gramme par jour et ce encore durant quatre jours pendant la première semaine, durant cinq jours pendant la seconde semaine, pendant quatre jours consécutifs durant la troisième semaine et ensuite pendant trois jours consécutifs par semaine jusqu'à guérison.

Au point de vue préventif ces auteurs croient pouvoir affirmer que la dose de 0 gr. 25 par jour est insuffisante, que celle de 0 gr. 50 agit de façon inconstante et qu'il doit être préférable de prendre 1 gramme de quinine administrée pendant 2 jours consécutifs par semaine à raison de quatre comprimés de 0 gr. 25 par 24 heures.

Pour Craig la quinine doit être administrée par doses de 0 gr. 32 au moins toutes les 4 heures jusqu'à ce que de 1 à 2 grammes soient donnés dans les 24 heures suivant la gravité des symptômes et ces doses doivent être continuées jusqu'à ce que les symptômes aient disparu et que des hématozoaires ne soient plus découverts dans le sang périphérique.

Le médicament devra être pris pendant trois mois au moins, la dose étant graduellement réduite durant les deux premières semaines de convalescence de manière que le malade absorbe 0,40 gramme par jour à la fin de la seconde semaine et cette dose devra être continuée

pendant au moins deux semaines encore et sera donnée deux fois par semaine jusqu'à ce que trois mois se soient écoulés depuis la date de l'attaque.

Ciuffini donne des indications analogues.

Dans la thérapeutique de la fièvre tierce maligne sous quelle que forme qu'elle se présente, il faut agir avec rapidité, énergie et tenacité, on donnera la quinine quand la température s'abaisse, par doses de 1 gr. 50, de 2 gr. et de 2 gr. 50.

Après la première forte dose de quinine on donnera ensuite des doses moyennes 0 gr. 50 toutes les 4 et 6 heures, afin que la quantité de quinine qui peu à peu s'élimine du courant circulatoire soit continuellement remplacée.

Quand la fièvre est arrêtée, on continuera le traitement à la quinine en en faisant absorber 1 gr. 50 au moins par jour et cela durant 15 à 20 jours. Après ce délai, on donnera 1 gr. à 1 gr. 50 pendant deux jours consécutifs avec deux jours d'intervalle durant un à deux mois ; cette période écoulée on continuera l'administration de la quinine pendant deux mois encore, deux jours de suite chaque semaine.

Wolff-Eisner, dans un article paru dans la « Münchener Medizinische Wochenschrift », du mois de janvier 1921, préconise la méthode suivante :

0,15 toutes les deux heures pendant 48 heures même la nuit, puis repos pendant 6 jours et reprise du traitement les 9^e et 10^e jours ; dans la période de repos il préconise le traitement arsenical.

On pourrait encore énumérer bien des formules proposées :

1 gramme de quinine tous les jours.

1 gramme à 1 gr. 50 de quinine un jour sur deux.

1 gramme de quinine deux fois par semaine à égal intervalle.

1 gramme de quinine par jour deux jours consécutifs par semaine.

2 grammes de quinine par jour deux jours consécutifs par semaine.

2 grammes de quinine par jour trois jours consécutifs par semaine.

2 grammes de quinine par jour deux jours de suite, deux jours de repos, deux jours de quinine, etc.

En résumé voilà la meilleure méthode qu'on peut adopter :

A. Dans le cas de paludisme de première invasion, le traitement quinique doit être institué aussitôt que le diagnostic de paludisme a été posé ; si l'on dispose d'un laboratoire, la constatation de l'hématozoaire et la contre-épreuve d'une hémoculture négative affirmeront le diagnostic, mais en pays paludéen et surtout pendant la période estivo-automnale le traitement quinique doit être institué même en l'absence du contrôle de laboratoire en présence de toute affection fébrile.

Le traitement comportera l'administration de 2 à 3 grammes de quinine, cette dernière dose ne devant pas être trop prolongée, la quinine sera donnée par la bouche et en injections intra-musculaires si l'état des voies digestives ne permet absolument pas l'emploi de la voie buccale.

On continuera le traitement pendant quatre ou cinq semaines en descendant à 1 gr. ou 1 gr. 50 au bout du

cinquième ou sixième jour et en alternant ensuite les repos et les prises de quinine.

B. Dans le cas de paludisme secondaire :

Qu'il soit récent et datant de quinze jours ou ancien et datant de plusieurs mois, il est justiciable du même traitement car il est alors une maladie chronique qui se caractérise par l'existence des gamètes dans le sang circulant. La quinine n'a plus la prétention de supprimer radicalement les accès, mais de diminuer leur violence et surtout leur fréquence. On n'a aucune action sur un accès en cours. On peut prévenir les accès et augmenter les périodes intercalaires de répit. On ne stérilisera pas l'organisme même en le sursaturant de doses exagérées de quinine, mais on le blanchira par un emploi judicieux du médicament.

Le paludisme secondaire nécessite un traitement régulier, long, continu ou subcontinu, il exige de la patience de la part du médecin et de la part du malade. Le traitement régulier est le meilleur moyen de prévenir les accès pernicioeux. C'est en même temps qu'une manière de quinisation préventive une prophylaxie dirigée contre le porteur de germe.

Le traitement se propose pour buts :

- 1° De modifier les dates d'apparition des accès ;
- 2° De diminuer leur violence ;
- 3° D'augmenter les périodes intercalaires utiles à la rénovation globulaire ;
- 4° D'influencer les gamètes à la longue et de rendre l'individu moins dangereux pour ses semblables.

I. — *Traitement de l'accès*

En réalité il n'existe pas et il n'est que symptomatique. La quinine de la journée ne peut en effet agir que le lendemain ou au plus tôt 6 à 8 heures après son ingestion. C'est donc une pratique fâcheuse que de faire systématiquement une seule injection de quinine même massive au moment de l'accès et de s'abstenir les jours suivants.

L'hyperthermie se combat avantageusement par les lotions fraîches, il faut réchauffer le malade qui frissonne, faire boire frais celui qui transpire, en un mot il faut mettre en œuvre une série de petits soins qui soulagent uniquement le malade.

L'accès doit être considéré comme un rappel au traitement, c'est un signal dont il ne faut méconnaître ni l'importance, ni la signification. Il indique clairement au malade comme au médecin que la quinisation était jusqu'alors insuffisante ou irrégulière puisqu'il y a explosion de merozoïtes dans le sang.

II. — *Traitement de fond*

C'est à la quinine par la voie buccale qu'il faut avoir recours. Comme l'heure de l'accès ne peut pas être prévue et que les accès eux-mêmes éclatent irrégulièrement on donnera la quinine par doses fractionnées réparties sur 24 heures. Dans un hôpital de paludéens on peut distribuer la solution de quinine nuit et jour toutes les 4 heures, à la dose de 0 gr. 50 chaque fois en sorte qu'un malade peut prendre au maximum 3 grammes de quini-

ne par jour. Pendant toute la durée du traitement quinique on administrera 4 grammes de sulfate de soude le matin à jeun. Marchoux a bien proposé d'examiner tous les jours le sang des paludéens et comme la présence des parasites dans le sang précède l'accès de deux à trois jours, de donner la quinine lorsqu'on constate la présence des hématozoaires, il s'agit d'un travail considérable, pour peu que les paludéens soient nombreux dans un hôpital.

Le professeur agrégé Garin s'est appliqué à ce contrôle préalable du laboratoire, mais il doute de l'efficacité de l'œuvre, il a trouvé et attaqué sans aucun bénéfice des parasites qui pour lui deviennent maniabiles seulement avec la pyrexie.

Voici un schéma qui peut servir de guide dans le traitement du paludisme :

SEMAINE	1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour	4 ^e jour	5 ^e jour	6 ^e jour	7 ^e jour
Première....	2	2	2	0	2	0	0
Deuxième....	1 50	1 50	1 50	0	1 50	0	1 50
Troisième....	1 50	1 50	0	1 50	0	1 50	0
Quatrième...	1 50	1 50	1 50	0	1	0	1
Cinquième...	0	1	0	1	0	1	0
Sixième.....	1	0	1	0	1	0	1

En résumé, la voie buccale doit être employée de préférence aux autres, on a pensé à tort que l'administration de la quinine par cette voie était un procédé désuet et que les injections étaient plus actives à moindres doses, cette opinion est due en partie à ce qu'on a méconnu pendant longtemps la posologie de la quinine et qu'on l'a donnée longtemps à doses insuffisantes, on a négligé aussi en prescrivant les cachets de quinine de

s'assurer que le médicament était réellement absorbé aussi a-t-on vu souvent des paludéens présenter malgré le traitement des accès récidivants et a-t-on pu parler de la quinino résistance du paludisme.

La quinine si elle agit avec prédilection sur les formes jeunes, est active également à tous les stades de développement de l'hématozoaire. On est conduit à penser qu'une imprégnation continue de l'organisme doit donner de meilleurs résultats. Il y a avantage à faire agir constamment le médicament pendant toute la durée d'évolution du parasite au lieu de réserver cette action pour le moment où il serait le plus sensible, cela évite en particulier de courir les risques d'une évolution parasitaire différente des prévisions ou d'une absorption plus lente ou plus rapide qu'à l'ordinaire.

La quinine sera donnée à intervalles réguliers et à petites doses fractionnées sans s'inquiéter de la date des accès passés et à venir. Il suffit de chercher à réaliser l'imprégnation quinique continue en tenant compte de la durée d'élimination du médicament. Mais en présence de toutes les formules préconisées il faut savoir être éclectique et adapter le traitement et les doses individuelles, il ne faut pas tomber dans une multiplicité de méthodes qui gênerait la bonne exécution et en particulier la surveillance du traitement.

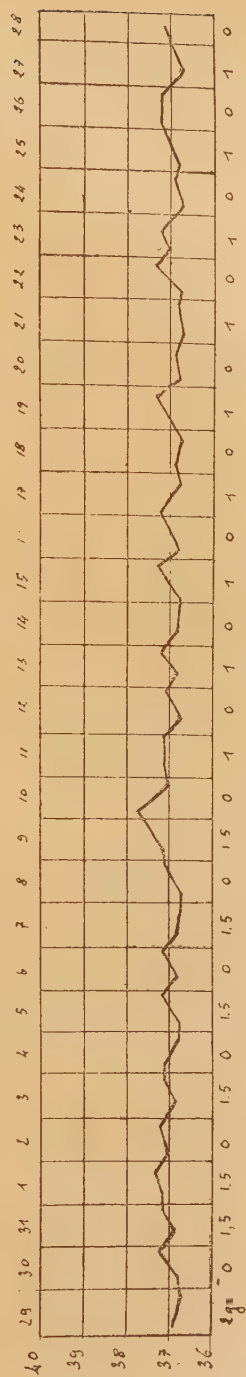
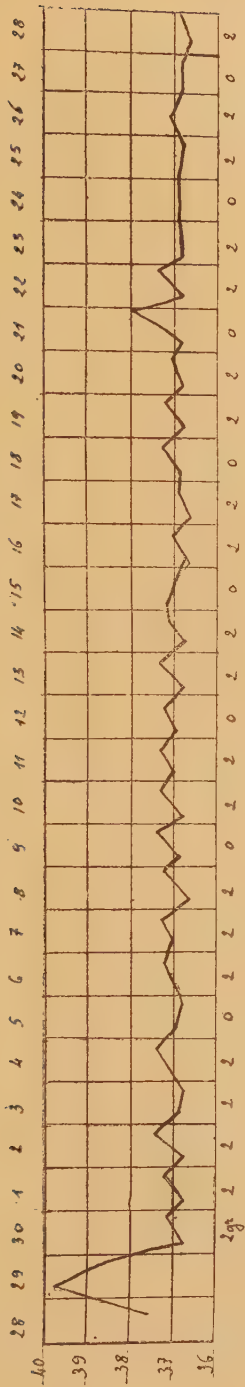
A titre d'exemple, et pour nous limiter, nous donnons quelques courbes de température de paludéens traités à l'hôpital Desgenettes dans le service de M. le médecin-major Fourcade, par la quinine prise uniquement par voie buccale. Elles prouvent l'efficacité de la méthode.

OBSERVATION I

C... Joseph. classe 1920, 3^e Chasseurs d'Afrique.

Entre à l'hôpital Desgenettes, le 28 septembre 1920, pour paludisme aigu, première invasion. Splénomégalie. Anémie.

Examen bactériologique le 29 septembre : schizontes et corps amiboïdes, gamètes, corps en rosaces et schizogonies régressives de *Plasmodium vivax*, sort le 4 décembre 1920. Transformé et guéri.



COURBE DE TEMPÉRATURE DE L'OBSERVATION I

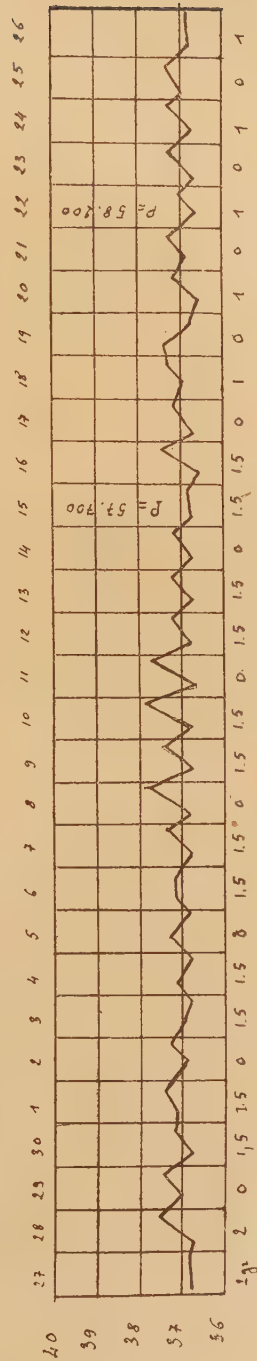
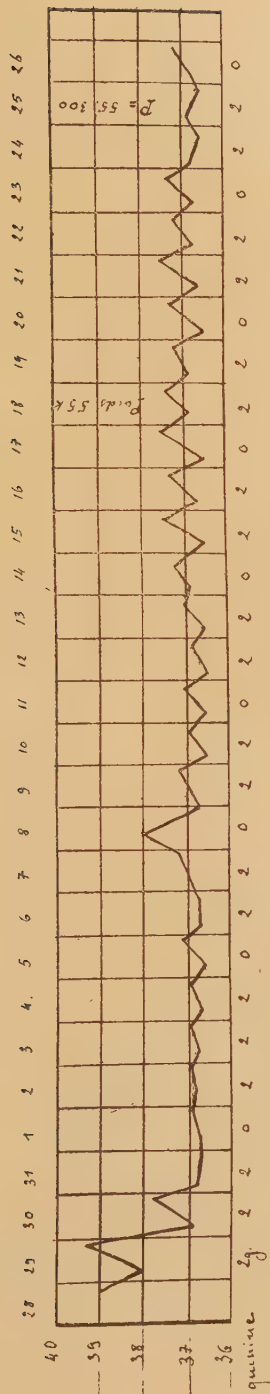
OBSERVATION II

P... Charles, classe 1918.

Entre à l'hôpital, le 28 octobre 1920, pour paludisme grave. Cachexie. Splénomégalie. Œdème des membres inférieurs. Obligé de garder le lit.

Examen bactériologique le 29 octobre : présence de petits schizontes et de croissants de tropical.

Sort le 30 décembre 1920. Transfiguré, ayant engraisé de 6 kilogrammes. Absolument guéri.



COURBE DE TEMPÉRATURE DE L'OBSERVATION II

OBSERVATION III

C... Charles, caporal 19^e génie, classe 1919.

Entre à l'hôpital Desgenettes le 24 novembre 1920 pour cachexie palustre contractée en Syrie.

Le 8 décembre 1920, accès de paludisme, débutant à 10 heures et se terminant à 16 heures. Température 39°2.

Examen bactériologique, le 9 décembre 1920 : Hématozoaires, schizontes de tropical, gamètes et schizontes de plasmodium vivax.

Traitement quinique par voie buccale commencé le 10 décembre.

Sort le 22 janvier 1921 complètement guéri.

Nous empruntons à J. Castaigne et Paillard des courbes qui viennent confirmer la supériorité du traitement quinique par la voie buccale. Ces auteurs ont pu se procurer les courbes thermiques correspondant aux hospitalisations antérieures, lors desquelles la quinine avait été donnée par voie intra-veineuse ou par voie intramusculaire. A leur arrivée au centre spécial de Vichy en 1917 les paludéens ont été mis au traitement quinique par voie buccale et surveillés, les résultats sont probants.

Le traitement institué est schématisé de la façon suivante :

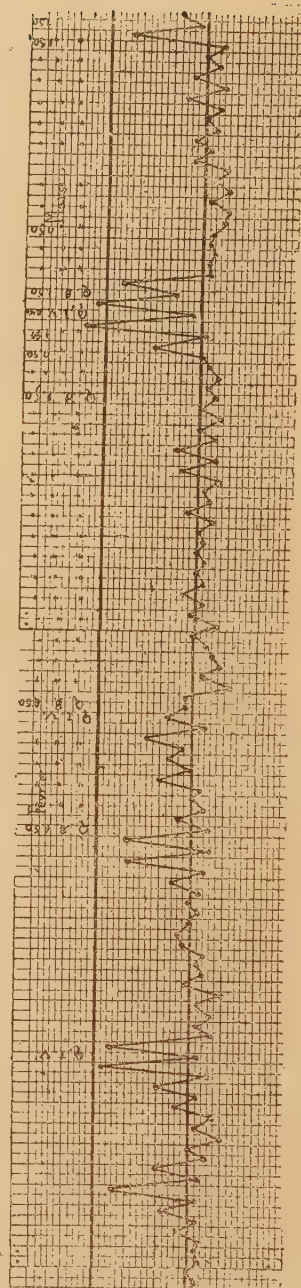
Carré noir : 2 grammes de quinine en cachets.

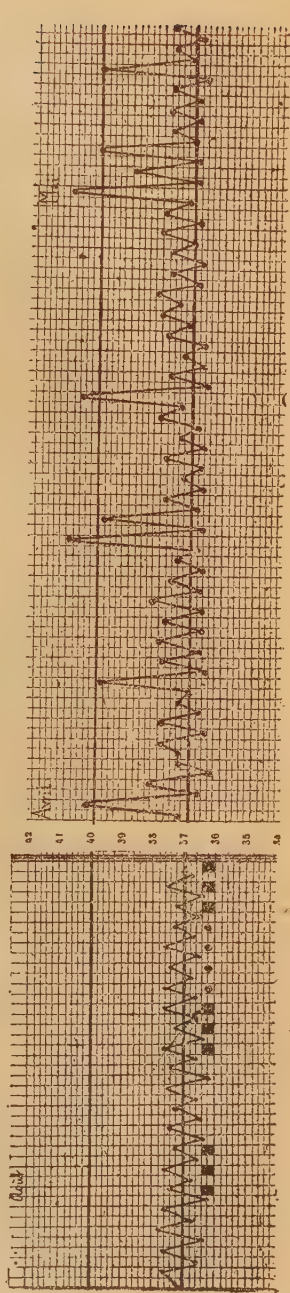
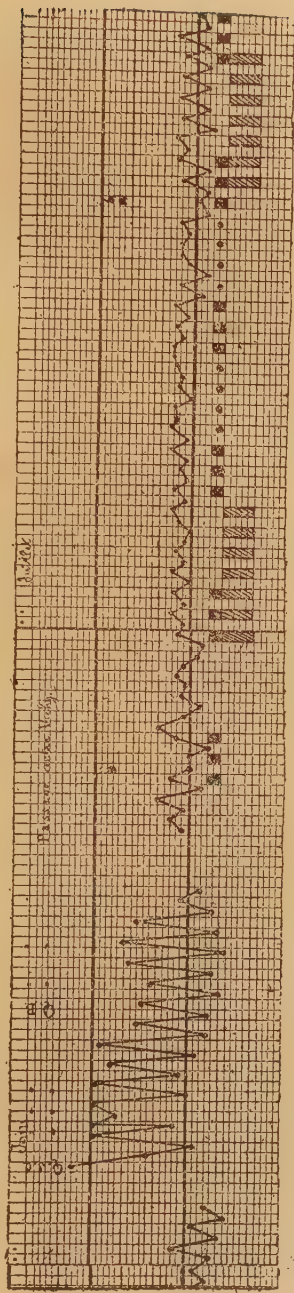
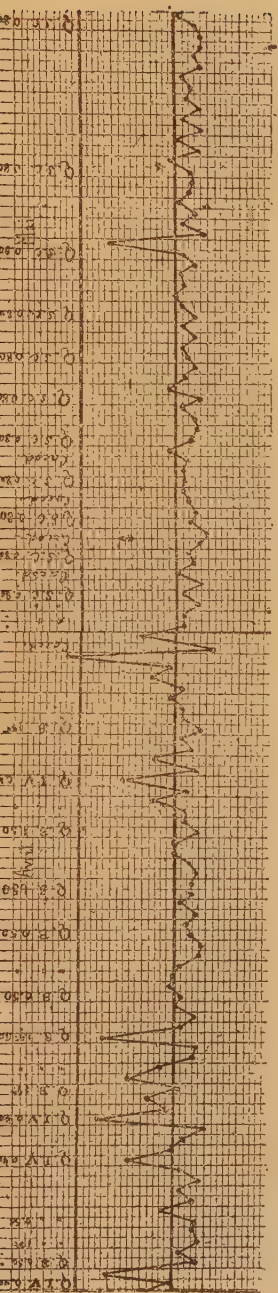
Rectangle quadrillé : Injection de 0 gr. 10 de cocodylate de soude.

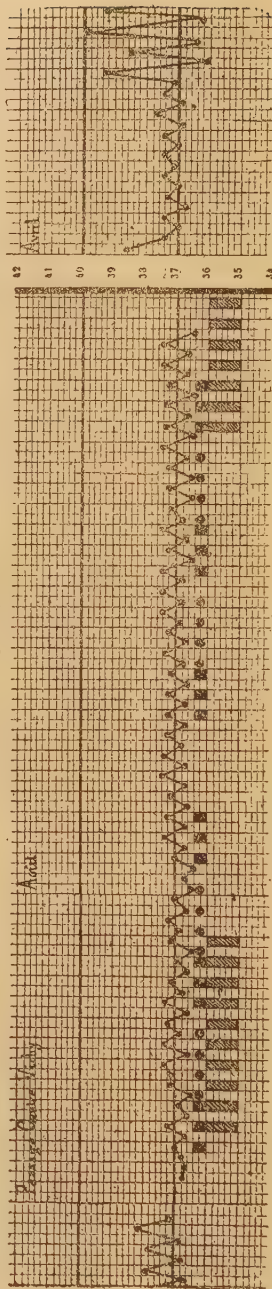
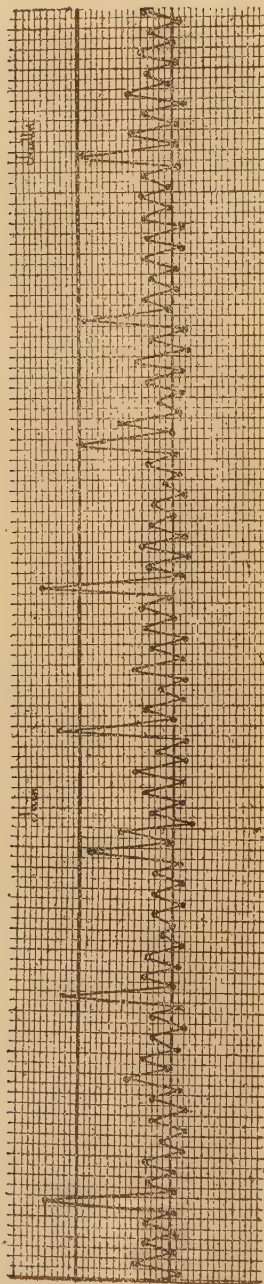
Point noir : 0 gr. 20 de protoxalate de fer.

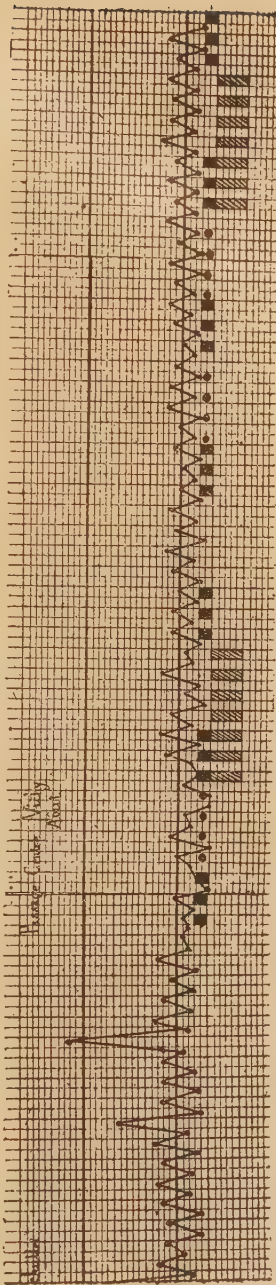
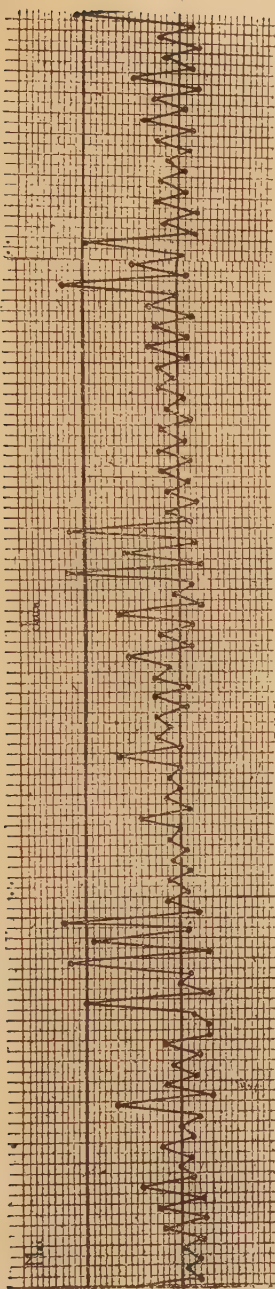
Le traitement préalablement employé est indiqué sur la même courbe (1).

(1) Voir les courbes aux pages suivantes.









ADJUVANTS DE LA QUININE

Il y a avantage à associer à la quinine d'autres médicaments qui renforcent son action tout en concourant à restaurer l'état général. Il faut tout d'abord citer l'arsenic.

Armand Gautier a observé et publié à l'Académie des Sciences et à l'Académie de Médecine que les sels organo-métalliques d'arsenic et plus particulièrement le diméthylarsinate de soude (arrhénal) administré par injection hypodermique, à la dose de 8 à 10 centigrammes au plus, coupent généralement les fièvres paludéennes les plus tenaces dès la deuxième ou troisième injection, fièvres ayant résisté dans certains cas à l'action de la quinine longtemps continué même à haute dose.

Cette remarquable action des arsenicaux internes pour combattre la malaria a été confirmée par les travaux de M. le médecin en chef Billet sur les malariques de l'hôpital militaire de Constantine, par M. le professeur Fontoymont et par beaucoup de médecins civils ou militaires observant en Algérie.

Les arsenicaux organiques multiplient d'une singulière façon l'activité spécifique de la quinine lorsqu'ils sont employés simultanément.

Des observations d'A. Gautier il résulte que 0 gr. 50

de chlorhydrate de quinine seulement associés à 5 ou 10 centigrammes d'arrhénal guérissent les malades atteints de fièvres les plus tenaces.

En même temps que la quinine on pourra donc administrer les jours de repos un ou deux cuillers à soupe du mélange :

Tartrate de fer et potasse.....	6 grammes
Arséniate de soude.....	o gr. 10
Glycérine.....	} aa 36 gr.
Sirop d'écorces d'oranges amères. }	
Eau q. s. pour.....	300

ou les liqueurs de Boudin, Pearson, Fowler, les granules de dioscoride, l'arrhénal, le gr4 ou le gallyl suivant les ressources.

A lui seul le gr4 est impuissant contre l'hématozoaire. Rouvier dans sa thèse cite le cas de deux malades qu'il a vu faire des accès de paludisme peu de temps après l'administration d'arsenobenzol, l'une à dose forte et répétée pour syphilis secondaire, l'autre à dose plus faible (0,15 à deux reprises) pour amibiase.

Il est également naturel d'avoir recours au fer pour lutter contre l'anémie.

Enfin l'adrénaline administrée systématiquement dans les formes graves surtout, à titre d'opothérapie surrénale contre les symptômes de déficit glandulaire a donné de bons résultats. Elle est administrée soit par la bouche à la dose de 30 gouttes de la solution à 1/1000, soit encore en profitant d'une injection intra-veineuse ou sous-cutanée.

A titre documentaire on peut signaler les essais de trai-

tement tentés par Mac Culloch. Sur trois cas de cachexie palustre avec hypertrophie hépato splénique accentuée, les rayons X amenèrent une amélioration rapide : le taux de l'hémoglobine se trouve relevé et le foie et la rate diminuèrent de volume.

A Païs (dans les *Annali d'Igiene*, Rome, juin 1919) a étudié l'action de la radiothérapie sur l'infection palustre et estime que convenablement appliqué elle amène

1° La diminution de la température qui revient promptement à la normale.

2° Une notable augmentation du nombre des globules rouges et blancs, cependant que la rate diminue de volume et que les parasites disparaissent du sang.

CONCLUSIONS

I. — En l'état actuel de nos connaissances thérapeutiques, la quinine est le meilleur médicament que nous puissions opposer à la maladie chronique qu'est le paludisme.

II. — Le mode normal d'administration de la quinine est la voie buccale. Il permet le traitement régulier et continu, ne présente aucun inconvénient, n'offre aucun danger.

III. — Les autres méthodes d'introduction de la quinine dans l'organisme (injections sous-cutanées, intra-musculaires et intra-veineuses) relèvent d'une thérapeutique exceptionnelle et temporaire.

Elles ne peuvent que trouver des indications limitées et précises mais momentanées, en raison de leurs inconvénients et de leurs dangers.

IV. — La quinine s'opposant au développement de l'hématozoaire, il importe de maintenir constamment dans le sang le taux médicamenteux nécessaire et suffisant pour obtenir ce résultat.

V. — La dose de quinine employée ne doit pas être nocive pour l'organisme.

VI. — L'expérience a prouvé que la dose journalière

de 2 grammes de quinine pouvait être tolérée sans inconvénients pendant longtemps, à la condition de la répartir sur les 24 heures.

Le taux médicamenteux intrasanguin utile peut être aussi obtenu avec des doses journalières moindres suivant les contingences.

VII. — Le traitement quinique « per os » du paludisme doit être long, périodiquement intermittent et continu dans chaque période. La dose journalière de quinine qui exceptionnellement dépassera 2 grammes, sera répartie par petites fractions de 0 gr. 20 sur les 24 heures. On pourra se conformer avec avantage aux schémas de Laveran et autres auteurs pour le rythme semainier et mensuel.

VIII. — L'arsenic est un adjuvant utile de la quinine et sera donné soit simultanément, soit séparément dans les périodes intercalaires de repos quinique.

VU :

Le Président de la thèse,
ARLOING.

VU :

Le Doyen,

J. LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 15 Février 1921.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université

Pour le Recteur et par délégation,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

JOSSERAND.

BIBLIOGRAPHIE

Abrami. — Le paludisme primaire en Macédoine et son traitement. (*Bull. et Mém. Soc. Médic. d. Hôpitaux*, Paris, 1917).

Allain. — Paludisme et quinine en Annam pendant l'année 1912. (*Bull. Société pathologie exotique*, 1913).

Autric. — La quinine peut-elle avoir une action pyretogène chez les paludéens. (*Archives de Médecine et de pharmacie navales*, 1918).

Armand Delille, Paisseau, Abrami, Lemaire. — *Le paludisme macédonien*, 1 vol., Masson, 1917.

Barbary. — Essai de stérilisation de l'organisme impaludé par le sérum physiologique quininé en injections intra-veineuses. (*Bulletin Académie de Médecine*, Paris, 1917).

Brulet et Jolivet. — Cinq cas de paludisme autochtone apparus dans une ferme belge. — Traitement du paludisme par le novarseno-benzol. (*Bulletin et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1917).

Bouyques. — Traitement du paludisme par la quinine et les ferments métalliques. (*Presse Médicale*, 1918).

Braun et Sicard. — Le paludisme au Maroc en 1915. (*Archives de Médecine et de Pharmacie militaires*, novembre 1916).

Bernard. — Le paludisme et ses acquisitions récentes. (*Progrès Médical*), 8 décembre 1917).

- Carles. — Les diverses méthodes de traitement du paludisme subaigu et chronique, leurs résultats. (*Journal de Médecine de Bordeaux*, 1918).
- Carnot et de Kerdrel. — Les injections intra-veineuses de quinine dans les accidents précoces du paludisme. (*Bull. et Mém. Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1916).
- J. Castaigne et H. Paillard. — Traitement du paludisme dans un centre de la XIII^e Région. (*Journal Médical Français*, décembre 1917).
- Crespin. — Quinine et hectine dans le paludisme. (*Bulletin Général de thérapeutique*, Paris, 1914).
- Drouillard. — *Les injections de quinine et en particulier les injections intra-musculaires de chlorhydrate neutre dans le traitement du paludisme*. (Thèse, Bordeaux, 1903).
- Dumont. — *Du traitement des différentes formes du paludisme et en particulier de la forme bilieuse hémoglobinurique par le bleu de méthylène*. (Thèse, Paris, 1900).
- Dalmier. — La solution type de chlorhydrate de quinine injectable. (*Presse Médicale*, Paris, 1917).
- Daniel (Julien). — *Contribution à l'étude du paludisme*. (Bordeaux, 1917).
- Fontoyment et Razafinipalino. — Du traitement du paludisme par l'hectine. (*Revue de Médecine et d'Hygiène Hôp.*, Paris, 1913).
- Fourcade. — *Notions pratiques pour le paludisme en Macédoine*.
- Gauthier. — Sur le traitement de l'impaludisme par l'association de l'arsenic organo-métallique à la quinine. (*Bulletin Académie de Médecine*, Paris, 1917).

Garin. — Traitement du paludisme. (*Paris Médical*, 3 novembre 1917).

— Le traitement quinique du paludisme aux armées et à l'intérieur. (*Paris Médical*, 1917, p. 373-379).

Grenier. — Fièvre tierce et salvarsan. (*Bulletin Médical de l'Algérie*, 1913).

Gutmann. — Etude sur le paludisme du point de vue thérapeutique. (*Presse Médicale*, Paris, 1917).

Guibert. — Du paludisme, de son mode de propagation, de son traitement. (Thèse, Paris, 1901).

Jeanselme et Massaud. — Technique des injections intra-veineuses de quinine. (*Presse Médicale*, 31 mai 1917).

Job et Hirtzmann. — Un mode d'administration de la quinine dans le paludisme. (*Archives de Médecine et Pharmacie militaires*, 1916).

— Paludisme et quinine. (*Bull. et Mém. Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1916).

Lacassagne. — Traitement et prophylaxie du paludisme dans un régiment en Macédoine. (*Caducée*, 1918).

Leenhardt et Tixier. — Le traitement du paludisme au centre spécial de la 3^e Région. (*Progrès Médical*, Paris, 1917).

— Les injections systématiques intra-musculaires de quinine dans le traitement du paludisme. (*Presse Médicale*, 1918, p. 119).

Langeron. — Le paludisme vu du Maroc oriental, notes cliniques et thérapeutiques. (*Lyon-Médical*, 1919).

Lemanski. — Traitement du paludisme par les injections intra-musculaires de quinine. (*Bulletin de l'hôpital civil Français de Tunis*, 1902).

— A propos du traitement du paludisme. (*Presse Médicale*, 20 novembre 1920).

- Laurent Moreau. — Escarres et abcès d'origine quinique. (*Presse Médicale*, 22 mars 1917, p. 164).
- Labadens. — Notes au sujet du traitement du paludisme. (*Archives de médecine navale*, 1917, p. 332).
- Léger. — Les injections sous-cutanées isotoniques dans le paludisme primaire en Macédoine. (*Journal des Praticiens*, 17 février 1917).
- Manaud. — Traitement des paludéens de l'armée d'Orient en France. (*Presse Médicale*, Paris, 1917).
- Mollière. — Le paludisme et ses différents traitements lors de l'apparition de la quinine. (*Chronique Médicale*, Paris, 1917).
- Moulinier. — Des injections de quinine, avantages d'une solution récemment préparée et non bouillie. (*Archives de Médecine et Pharmacie navales*, 1917).
- Moreau. — Le novarseno-benzol dans le traitement des manifestations graves du paludisme. (*Bull. et Mém. Soc. Médic. des Hôpitaux de Paris*, 1917).
- Morali. — *Essai sur les résultats immédiats et éloignés du traitement des accès récidivants du paludisme par la cure mixte novarseno-benzol quinine*. (Thèse, Paris, 1918).
- Monnier. — Avantages de l'absorption d'eau acidulée à la suite du chlorhydrate de quinine. (*Marseille-Médical*, 1918).
- Niclot, Baur, Monier, Vicard, Beguet. — Le paludisme, 1918.
- Prat, Flottes et Violle. — L'abcès quinique, nécrose et gangrène quinique. (*Bull. Académie de Médecine*, Paris, 1917).
- Pélissard. — *Contribution à l'étude des accès et des accidents pernicieux d'origine palustre. Historique. Es-*

sai de pathogénie. Conclusions thérapeutiques. (Thèse, Lyon, 1903).

Pépin. — Quinine et paludisme. (*Presse Médicale*, 1918, p. 492).

Paludisme chronique résistant à la quinine. Son traitement par le néosalvarsan. (*Presse Médicale*, 1920, p. 572).

Paludisme chronique rebelle à la quinine, son traitement au moyen des Rayons X. (*Presse Médicale*, 1920, p. 9).

Paralysie des muscles pelvi-trochantériens après abcès quinique fessier. (Société de Neurologie, 15 avril 1920).

Quinine : Son cycle dans l'organisme ; son élimination gastrique. (*Presse Médicale*, 1920, p. 358),

Roux. — Un nouveau traitement du paludisme. (*Marseille-Médical*, 1918, p. 1013).

Richet et Griffin. — Le traitement des formes pernicieuses du paludisme par les injections intra-veineuses de quinine. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1916).

Ravaut et de Kerdrel. — Essai sur le traitement mixte du paludisme par les cures arsénico-quiniques. (*Bullet. et Mém. Société Médicale des Hôpit. de Paris*, 1917).

Roques. — *Contribution au traitement du paludisme. Action des composés arsenicaux récents dans la thérapeutique du paludisme.* (Thèse, Toulouse, 1911).

Rouvier. — *Le paludisme au Maroc oriental. Notes épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques.* (Thèse, Alger, 1918).

Ravaut. — La suppression des troubles gastriques déterminées par la quinine au cours du traitement du paludisme. (*Presse Médicale*, 18 mars 1918).

- *Cure de blanchiment. Syphilis. Amibiase. Paludisme*, 1 vol., Masson.
- Sicard et Roger. — Vaste escarre fessière et paralysie sciatique consécutives à une injection locale de quinine. (*Marseille-Médical*, 1916).
- Vaste escarre fessière et paralysie sciatique consécutives à une injection locale de quinine. (*Marseille-Médical*, 1^{er} avril 1918).
- Syndrôme paralytique pelvi-trochantérien après injection fessière de quinine. (*Marseille-Méd.*, 1918).
- Sicard, Rimbaud et Roger. — Paralysie grave du nerf sciatique consécutive à des injections fessièrès de quinine. (*Paris-Médical*, 6 janvier, 1917, p. 1013).
- Saffar. — *Quelques remarques sur la fièvre intermittente parfaite en Algérie. Loi d'action de la quinine.* (Thèse, Montpellier, 1900).
- Sauveplane. — Paludisme. Contribution à l'étude des injections de quinine. (Toulouse, 1909).
- Setti. — Sull. inocuità delle inezioni intra-muscolari di bicloruro di chinino nelle terapia della malaria. (*Gaz d'osp.*, Milano, 1901).
- Soulié. — Traitement du paludisme. (Société de pathologie exotique, mars 1917).
- Traitement du paludisme. Méthodes employées dans les armées américaines et italiennes. (*Presse Médicale*, 1920).
- De Teyssier. — Notes sur le paludisme. (*Lyon-Médical*, 1917).
- Vincent. — Le traitement du paludisme. (*Presse Médicale*, 1916).
- Vullien. — *Contributions au traitement du paludisme : les injections intra-musculaires de quinine.* (Thèse, Bordeaux, 1908).

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	7
Historique	9
Les sels de quinine.....	10
Action de la quinine sur l'hématozoaire.....	12
Absorption et élimination de la quinine.....	13
Action de la quinine sur le sang.....	16
Diverses voies d'administration de la quinine.....	17
Voie cutanée	19
Voie hypodermique	21
Les injections intra-musculaires	26
Observations	33
Voie intra-veineuse	37
Voie gastro-intestinale	44
Observations	56
Adjuvants de la quinine.....	66
Conclusions	69
Bibliographie	71

